

14.7.2004

10/562126

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月27日

出願番号
Application Number: 特願2003-185168

[ST. 10/C]: [JP2003-185168]

出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

RECD 06 AUG 2004

WIPO PCT

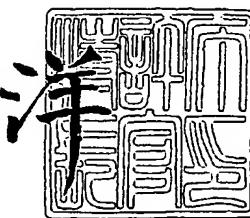
CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3055889

【書類名】 特許願
【整理番号】 AEJP-71
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
C07C233/25
C07C311/19
C07C311/14
C07C 57/40

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社

【氏名】 丸山 隆幸

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社

【氏名】 小林 伯好

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社

【氏名】 野中 重幸

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社

【氏名】 岡田 啓希

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業
株式会社

【氏名】 古根村 崇

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】 尿路疾患治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせてなる尿路疾患の予防および／または治療剤。

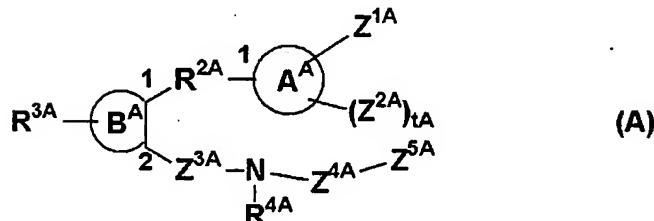
【請求項 2】 尿路疾患が蓄尿障害である請求項 1 に記載の割。

【請求項3】 蓄尿障害が尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁である請求項2に記載の剤。

【請求項4】 尿失禁が切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁または複合型尿失禁である請求項3に記載の剤。

【請求項 5】 E P 1 アンタゴニストが、一般式 (A)

【化1】



(式中、

【化2】



および

【化3】



は、それぞれ独立して、C 5～15の炭素環、または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環を表わし、

Z¹Aは、-COR¹A、-C1～4アルキレン-COR¹A、-CH=CH-COR¹A、-C≡C-COR¹A、-O-C1～3アルキレン-COR¹A (各式中、R¹Aは、水酸基、C1～4アルコキシまたは式NR₆AR₇A (式中

、R₆AおよびR₇Aは独立して水素原子またはC₁～4アルキルを表わす。)で示される基を表わす。)で示される基、または-C₁～5アルキレン-OHを表わし、Z₂Aは、水素原子、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式CO-R₁A(式中、R₁Aは、前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、Z₃Aは、単結合またはC₁～4アルキレンを表わし、Z₄Aは、SO₂またはCOを表わし、Z₅Aは、(1)C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₂～8アルキニル、(2)フェニル、C₃～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、(3)フェニルまたはC₃～7シクロアルキルで置換されたC₁～4アルキル、C₂～4アルケニルまたはC₂～4アルキニル(上記(2)および(3)中のフェニル、C₃～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5個のR₅A基(複数のR₅Aは独立して水素原子、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、R₂Aは、CONR₈A、NR₈ACO、CONR₈A-C₁～4アルキレン、C₁～4アルキレン-CONR₈A、NR₈ACO-C₁～4アルキレン、C₁～4アルキレン-NR₈ACO、C₁～3アルキレン-CONR₈A-C₁～3アルキレン、C₁～3アルキレン-NR₈ACO-C₁～3アルキレン(各式中、R₈Aは、水素原子またはC₁～4アルキルを表わす。)、O、S、NZ₆A(式中、Z₆Aは、水素原子またはC₁～4アルキルを表わす。)、Z₇A-C₁～4アルキレン、C₁～4アルキレン-Z₇A、C₁～3アルキレン-Z₇A-C₁～3アルキレン(式中、Z₇Aは、O、SまたはNZ₆A(式中Z₆Aは前記と同じ意味を表わす。)を表わす。)で示される基、CO、CO-C₁～4アルキレン、C₁～4アルキレン-CO、C₁～3アルキレン-CO-C₁～3アルキレン、C₂～4アルキレン、C₂～4アルケニレン、またはC₂～4アルキニレンを表わし、R₃Aは、水素原子、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸

基またはヒドロキシメチルを表わし、R^{4A}は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、(3)1個または2個のCOOZ^{8A}、CONZ^{9A}Z^{10A}、OZ^{8A}基(各基中、Z^{8A}、Z^{9A}、Z^{10A}は独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)、C1～4アルコキシ-C1～4アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC1～6アルキル、(4)C3～7シクロアルキル、(5)フェニルまたはC3～7シクロアルキルで置換されたC1～4アルキル、C2～4アルケニルまたはC2～4アルキニル(上記(4)および(5)中のフェニル、C3～7シクロアルキルは、1～5個のR^{5A}基(R^{5A}は前記と同じ意味を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、nAおよびtAはそれぞれ独立して、1～4の整数を表わす。ただし、(1)R^{2A}およびZ^{3A}は、それぞれ

【化4】

(B^A)

の1位および2位しか結合せず、(2)

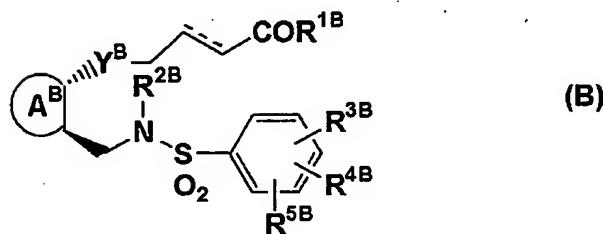
【化5】

(A^A)

がベンゼン環を表わし、かつ(Z^{2A})tAがCOR^{1A}を表わさない時、Z^{1A}はベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。)で示される化合物またはその塩である請求項1に記載の剤。

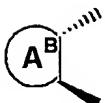
【請求項6】 EP₁アンタゴニストが、一般式(B)

【化6】



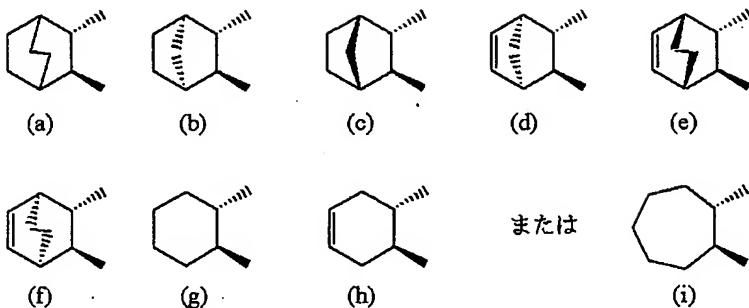
(式中、

【化7】



は、式

【化8】

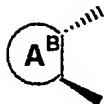


で示される基を表わし、R₁Bはヒドロキシ、C₁～4のアルコキシ基または一般式NR₆BR₇B（式中、R₆BおよびR₇Bは各々独立して、水素原子またはC₁～4のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、R₂Bは水素原子またはC₁～4のアルキル基を表わし、R₃BおよびR₄BはC₁～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、R₅Bは水素原子、C₁～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、YBはシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号

【化9】

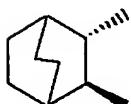
は、単結合または二重結合を表わす。ただし、

【化10】



が式

【化11】

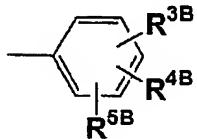
を表わし、R₁BがヒドロキシまたはC₁～4アルコキシ基を表わし、R₂Bが

水素原子を表わし、Y^Bがシス-ビニレンを表わし、記号

【化12】

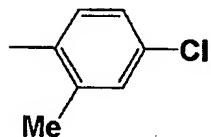
が単結合を表わすとき、

【化13】



は

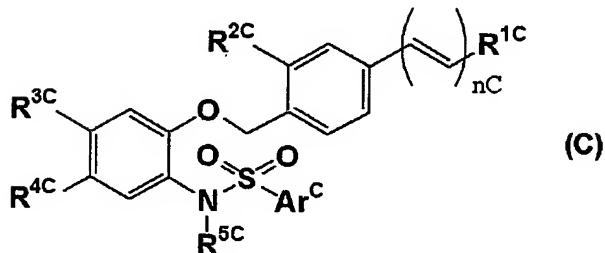
【化14】



を表わさない。) で示される化合物またはその塩である請求項1に記載の剤。

【請求項7】 E P 1 アンタゴニストが、一般式 (C)

【化15】

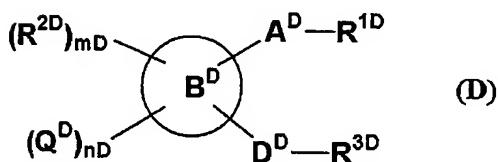


(式中、R^{1C}はCOOH、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、CH₂OHまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、R^{2C}は水素、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、R^{3C}およびR^{4C}は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素の組み合わせを表わすか、またはR^{3C}およびR^{4C}が結合している炭素原子と一緒にになって、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、R^{5C}はイソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル

、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、Ar^Cはメチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは5-メチル-2-フリルを表わし、n^Cは0または1を表わすが、R^{1C}が5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。) で示された化合物、そのアルキルエステルまたはその塩である請求項1に記載の剤。

【請求項8】 EP3アンタゴニストが、一般式(D)

【化16】



(式中、R^{1D}は-COOH、-COOR^{4D}、-CH₂OH、-CONR^{5D}SO₂R^{6D}、-CONR^{7D}R^{8D}、-CH₂NR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂NR^{9D}COR^{10D}、-CH₂NR^{9D}CONR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂SO₂NR^{9D}COR^{10D}、-CH₂OCONR^{5D}SO₂R^{6D}、テトラゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-チオニン、1, 2, 4-チアジアゾール-5-チオニン、1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオニン、または1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-2-チオニンを表わし、

R^{4D}はC1～6アルキルまたは-(C1～4アルキレン)-R^{11D}、

R^{11D}は水酸基、C1～4アルコキシ、-COOH、C1～4アルコキシカルボニル、または-CONR^{7D}R^{8D}を表わし、

R^{5D}は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、

R^{6D}は、(i) C1～6アルキル、

(ii) 1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、

(iii) 1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環

の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルを表わし、

R7DおよびR8Dはそれぞれ独立して、(i)水素原子、

(ii)C1～6アルキル、

(iii)水酸基、

(iv)-COR¹7D、

(v)1～5個のR12D基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または

(vi)1～5個のR12D基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～4アルキルを表わし、

R9Dは水素原子またはC1～6アルキルを表わし、

R10Dは、(i)水素原子

(ii)C1～6アルキル、

(iii)1～5個のR12D基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または

(iv)1～5個のR12D基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルを表わし、

R12Dは、(a)C1～6アルキル、(b)C1～6アルコキシ、(c)C1～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)CF₃、(f)シアノ、(g)ニトロ、(h)水酸基、(i)-COOR¹3D、(j)-NHCOR¹3D、(k)-SO₂R¹4D、(l)-NR¹5DR¹6D、(m)C1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換のC3～7の単環炭素環、(n)C1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の3～7員の単環複素環、または(o)水酸基、-COOR¹3D、-NHCOR¹3D、-SO₂R¹4D、あるいは-NR¹

5 D R 1 6 D によって置換されている C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 1 3 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 フェニル、 フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、

R 1 4 D は C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 1 5 D および R 1 6 D はそれぞれ独立して、 水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 フェニル、 フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、

R 1 7 D は C 1 ~ 4 アルキルまたはフェニルを表わし、

A D は、 (i) 単結合、

(ii) C 1 ~ 6 アルキレン、

(iii) C 2 ~ 6 アルケニレン、

(iv) C 2 ~ 6 アルキニレン、

(v) -O- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(vi) -S- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(vii) -NR 2 0 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(viii) -CONR 2 1 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(ix) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -O- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(x) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -S- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xi) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -NR 2 0 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xii) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -CONR 2 1 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xiii) -Cyc 1 D、

(xiv) - (C 1 ~ 4 アルキレン) -Cyc 1 D、 または

(xv) -Cyc 1 D- (C 1 ~ 4 アルキレン) を表わし、

A D 中のアルキレン、 アルケニレン、 アルキニレンは以下 (a) ~ (i) の置換基から選ばれる基 1 ~ 6 個によって置換されていてもよく：

(a) C 1 ~ 6 アルキル、 (b) C 1 ~ 6 アルコキシ、 (c) ハロゲン原子、 (d) CHF 2 、 (e) CF 3 、 (f) OCHF 2 、 (g) OC F 3 、 (h) 水酸基、 (i) ヒドロキシ (C 1 ~ 4) アルキル、

R 2 0 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 -SO 2 (C 1 ~ 4) アルキル、 または C 2 ~ 5 アシルを表わし、

R₂1D は水素原子または C₁～4 アルキルを表わし、
 Cyc1D は C₁～6 アルキル、 C₁～6 アルコキシ、 C₁～6 アルキルチオ、
 C₂～6 アルケニル、 C₂～6 アルキニル、ハロゲン原子、 CHF₂、 CF₃、
 ニトロおよびシアノから選ばれる基 1～4 個によって置換されているか、あるいは
 無置換の C₃～7 の単環炭素環、または 3～7 員の単環複素環を表わし、
 BD 環は C₃～12 の単環あるいは二環の炭素環、または 3～12 員の単環ある
 いは二環の複素環を表わし、
 R₂D は C₁～6 アルキル、 C₁～6 アルコキシ、 C₁～6 アルキルチオ、 C₂
 ～6 アルケニル、 C₂～6 アルキニル、ハロゲン原子、 CHF₂、 CF₃、 ニト
 ロ、シアノ、フェニルまたはオキソを表わし、
 mD は 0、 1 または 2 を表わし、
 -D-R₃D が -AD-R₁D に対して BD 環にオルト位で結合する場合は、 n
 D は 1 または 2 を表わし、
 -D-R₃D が -AD-R₁D に対して BD 環にオルト位以外の位置で結合する
 場合は、 nD は 0、 1 または 2 を表わし、
 QD は (1) (i) - (C₁～4 アルキレン、 C₂～4 アルケニレンまたは C₂～
 4 アルキニレン) - Cyc2D、
 (ii) - (C₁～4 アルキレン) - ZD-Cyc3D、
 (iii) - NR₂4DR₂5D、 - S(O)_pR₂6D、 シアノ、 - NR₂3DC
 OR₂7D、 - NR₂3DSO₂R₂8D、 および - NR₂3DCONR₂4D
 R₂5D から選ばれる基によって置換されている C₁～4 アルキル、
 (iv) C₁～4 アルコキシ (C₁～4) アルコキシ、 - NR₂3DCOR₂7D、
 - COR₂8D、 - OSO₂R₂8D、 - NR₂3DSO₂R₂8D、 および -
 NR₂3DCONR₂4DR₂5D から選ばれる基、
 (v) 1～5 個の R₃0D で置換されており、かつそのうち 1 個の R₃0D は必ず
 環の 1 位以外の位置に置換している C₃～7 の単環炭素環、または 3～6 員の単
 環複素環、
 (vi) 1～5 個の R₃0D で置換されているあるいは無置換の C₈～15 の単環
 、二環あるいは三環の炭素環、または 7～15 員の単環、二環あるいは三環の複

素環、

(vii) - TD - Cy c 5 D、

(viii) - LD - Cy c 6 - 1 D、 - LD - (C 3 ~ 6 シクロアルキル) 、 - LD - CH₂ - (C 3 ~ 6 シクロアルキル) 、 - LD - (C 2 ~ 4 アルキレン) - Cy c 6 - 2 D、 および - LD - (C 1 ~ 4 アルキレン) q D - Cy c 6 - 3 D から選ばれる基 (基中、 C 3 ~ 6 シクロアルキルは 1 ~ 5 個の R 30 D によって置換されているかあるいは無置換である。) 、

(2) (i) フェノキシ、

(ii) ベンジルオキシ、

(iii) ヒドロキシ (C 1 ~ 4) アルキル、

(iv) C 1 ~ 4 アルコキシ (C 1 ~ 4) アルキル、 または

(v) - (C 1 ~ 4 アルキレン) - O - ベンジル、 または

(3) (i) C 2 ~ 6 アルケニル、

(ii) C 2 ~ 6 アルキニル、

(iii) 1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されている C 1 ~ 6 アルキル、

(iv) シアノ、

(v) ニトロ、

(vi) - NR 33 D R 34 D、

(vii) - CONR 33 D R 34 D、

(viii) - S (O) p D - (C 1 ~ 4) アルキニル、

(ix) - S (O) p D - CHF₂、

(x) - S (O) p D - NR 33 D R 34 D、

(xi) - O - (C 3 ~ 6) アルキニル、

(xii) - O - CHF₂、 または

(xiii) C 3 ~ 7 シクロアルキルを表わし、

R 22 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 - SO₂ - (C 1 ~ 4) アルキルまたは C 2 ~ 5 アシルを表わし、

R 23 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 フェニルまたはフェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、

R₂₄D および R₂₅D はそれぞれ独立して、水素原子、C_{1～4}アルキル、C_{y c 4}D または (C_{1～4}アルキレン) - C_{y c 4}D を表わし、

R₂₆D は C_{1～4}アルキル または C_{y c 4}D を表わし、

R₂₇D は 水素原子、C_{1～4}アルキル、-OR₂₉D または C_{y c 4}D を表わし、

R₂₈D は C_{1～4}アルキル、C_{y c 4}D または - (C_{1～4}アルキレン) - C_{y c 4}D を表わし、

R₂₉D は 水素原子、C_{1～4}アルキル、C_{y c 4}D または (C_{1～4}アルキレン) - C_{y c 4}D を表わし、

R₃₀D は C_{1～8}アルキル、C_{1～8}アルコキシ、C_{1～8}アルキルチオ、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、CHF₂、OCHF₂、SCHF₂、水酸基、シアノ、ニトロ、-NR₃₁DR₃₂D、-CONR₃₁DR₃₂D、ホルミル、C_{2～5}アシル、ヒドロキシ (C_{1～4}) アルキル、C_{1～4}アルコキシ (C_{1～4}) アルキル、C_{1～4}アルキルチオ (C_{1～4}) アルキル、- (C_{1～4}アルキレン) -CONR₃₁DR₃₂D、-SO₂ (C_{1～4}) アルキル、-NR₂₃DCO- (C_{1～4}) アルキル、-NR₂₃DSO₂- (C_{1～4}) アルキル、ベンゾイル、オキソ、C_{3～7}の単環炭素環、3～7員の単環複素環、- (C_{1～4}アルキレン) -NR₃₁DR₃₂D、-MD- (C_{3～7}の単環炭素環) または -MD- (3～7員の単環複素環) を表わし、

R₃₀D 中の C_{3～7}の単環炭素環 および 3～7員の単環複素環 は、1～5個の以下の(a)～(l)に示す基によって置換されていてもよい：

(a) C_{1～6}アルキル、(b) C_{2～6}アルケニル、(c) C_{2～6}アルキニル、(d) C_{1～6}アルコキシ、(e) C_{1～6}アルキルチオ、(f) ハロゲン原子、(g) CHF₂、(h) CF₃、(i) ニトロ、(j) シアノ、(k) 水酸基、(l) アミノ；

MD は -O-、-S-、C_{1～4}アルキレン、-O- (C_{1～4}アルキレン) -、-S- (C_{1～4}アルキレン) -、- (C_{1～4}アルキレン) -O-、または - (C_{1～4}アルキレン) -S- を表わし、

R₃₁D および R₃₂D は それぞれ独立して、水素原子 または C_{1～4}アルキル を表わし、

Cyc2Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

ZDは-O-、-S(O)_pD-、-NR₂2D-、-NR₂3DCO-、-NR₂3DSO₂-、-NR₂2D- (C₁～4アルキレン)-、-S(O)_pD- (C₁～4アルキレン)-、-O- (C₂～4アルキレン)-、-NR₂3DCO- (C₁～4アルキレン)、または-NR₂3DSO₂- (C₁～4アルキレン)を表わし、

pDは0、1または2を表わし、

Cyc3Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

Cyc4Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二環の複素環を表わし、

TDは-O-、-NR₂2D-、-O- (C₁～4アルキレン)-、-S(O)_pD- (C₁～4アルキレン)-、または-NR₂2D- (C₁～4アルキレン)-を表わし、

Cyc5Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換の3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

qDは0または1を表わし、

LDは-O-または-NR₂3D-を表わし、

Cyc6-1Dは、必ず1個以上のR₃0Dで置換されているフェニルまたはベンジルを表わし、

Cyc6-2Dは、1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～6の単環炭素環を表わし、

Cyc6-3Dは、1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₇～15の単環、二環または三環式炭素環を表わし、

R₃3DおよびR₃4Dはそれぞれ独立して、水素原子、C₁～4アルキル、フ

エニルまたはベンジルを表わすか、あるいは

NR₃3DR₃4Dとして1個の窒素原子、またはその他に窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい3～6員の単環複素環を表わし、

DDは、(1)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子1または2員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～4個のR₄0Dで置換されていてもよく、

(2)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子3～6員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～12個のR₄0Dで置換されていてもよく、さらにR₃Dが結合している同じ原子に置換しているR₄0Dは、R₃Dの置換基であるR₄2Dと一緒にになって、-(CH₂)_yD-(基中、yDは1～4を表わす。)を形成しても構わない、または

(3)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子7～10員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～20個のR₄0Dで置換されていてもよく、さらにR₃Dが結合している同じ原子に置換しているR₄0Dは、R₃Dの置換基であるR₄2Dと一緒にになって、-(CH₂)_yD-を形成してもよい、

R₄0Dは、(a)C1～8アルキル、(b)C2～8アルケニル、(c)C2～8アルキニル、(d)オキソ、(e)ハロゲン原子、(f)CF₃、(g)水酸基、(h)C1～6アルコキシ、(i)C2～6アルケニルオキシ、(j)C2～6アルキニルオキシ、(k)OCF₃、(l)-S(O)_pD-(C1～6)アルキル、(m)-S(O)_pD-(C2～6)アルケニル、(n)-S(O)_pD-(C2～6)アルキニル、(o)C2～5アシル、(p)Cyc9D、(q)C1～4アルコキシ(C1～4)アルコキシ、(r)ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、水酸基、シアノ、C1～4アルコキシ、-S(O)_pD-(C1～6)アルキル、Cyc9D、およびC1～4アルコキシ(C1～4)アルコキシから選ばれる基1または2個で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニルを表わすか、あるいは

2個のR⁴⁰Dはそれらが結合している連結鎖の原子と一緒にになって、C₃～15単環、二環あるいは三環の炭素環またはO、S、SO₂、およびNから選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、また該炭素環および複素環はC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₂～5アシル、SO₂（C₁～4アルキル）、フェニル、およびフェニル（C₁～4）アルキルから選ばれる基1～3個で置換されていてもよい、

Cyc₉Dは1～5個のR⁴¹Dで置換されているかあるいは無置換のC₃～6の単環炭素環、または3～6員の単環複素環を表わし、

R⁴¹DはC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルコキシ（C₁～4）アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、S-CF₃、水酸基、シアノ、ホルミル、C₂～5アシル、-SO₂-（C₁～4）アルキル、-NR₂CO-（C₁～4）アルキル、ベンゾイルまたはオキソを表わし、

R³Dは、(1) C₁～6アルキル、または

(2) 1～5個のR⁴²Dで置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

R⁴²Dは、(a) C₁～6アルキル、(b) C₁～6アルコキシ、(c) C₁～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)シアノ、(f)CF₃、(g)CHF₂、(h)OCF₃、(i)OCHF₂、(j)SCF₃、(k)-NR₄CO₂R₄D、(l)-SO₂R₄D、(m)-NR₄CO₂R₄D、(n)水酸基、(o)オキソ、(p)C₁～4アルコキシ（C₁～4）アルキル、(q)Cyc₁₀D、(r)C₁～6アルキレン-Cyc₁₀D、(s)-CO-Cyc₁₀D、(t)-WD-Cyc₁₀D、(u)-(C₁～6アルキレン)-WD-Cyc₁₀D、(v)-(C₁～6アルキレン)-WD-(C₁～6アルキレン)-Cyc₁₀D、または(w)-(C₁～6アルキレン)-WD-(C₁～6アルキレン)-Cyc₁₀Dを表わし、

R⁴³DおよびR⁴⁴Dはそれぞれ独立して、水素原子またはC₁～4アルキルを表わし、

R⁴⁵DはC₁～4アルキルを表わし、

R₄6Dは水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

R₄7Dは水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

Cyc10Dは以下の(a)～(j)に示す置換基から選ばれる1～5個の基で置換されていているか、あるいは無置換のC3～12の単環もしくは二環の炭素環、または3～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし：

(a) C1～4アルキル、(b) C2～5アシル、(c) C1～4アルコキシ、(d)ハロゲン原子、(e)水酸基、(f)ニトロ、(g)シアノ、(h)アミン、(i)CF₃、(j)OCF₃

3、

WDは-O-、-S (O) pD-または-NR₄8D-を表わし、

R₄8Dは水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)で示される化合物中のEP₃アンタゴニストまたはその塩である請求項1に記載の剤。

【請求項9】 蓄尿能改善剤である請求項1に記載の剤。

【請求項10】 膀胱コンプライアンス改善剤である請求項1に記載の剤。

【請求項11】 排尿筋過緊張改善剤である請求項1に記載の剤。

【請求項12】 低用量のEP₁アンタゴニストおよび低用量のEP₃アンタゴニストを用いることを特徴とする請求項1に記載の剤。

【請求項13】 EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を含有する尿路疾患の予防および/または治療剤。

【請求項14】 EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせてなる医薬の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防および/または治療方法。

【請求項15】 EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防および/または治療方法。

【請求項16】 尿路疾患の予防および/または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせの使用。

【請求項17】 尿路疾患の予防および/または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は尿路疾患予防および／または治療剤に関する。さらに詳しくは、E P 1 アンタゴニストおよびE P 3 アンタゴニストを組み合わせてなる尿路疾患の予防および／または治療剤に関する。

【0002】

【発明の背景および従来の技術】

尿路疾患とは尿が排泄される経路のどこかに障害のある状態であり、大きくは蓄尿障害と排出障害に分けられる。排出障害の代表症状として排尿困難、残尿感、尿閉が挙げられる。蓄尿障害の代表的症状として尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿および尿失禁が挙げられる。蓄尿障害の症状の原因としては膀胱蓄尿量の減少、膀胱コンプライアンスの低下、排尿筋の過緊張、不随意性収縮、膀胱知覚過敏、尿道括約筋機構の減弱が挙げられる。蓄尿障害を引き起こす疾患としては神経因性膀胱、神経性頻尿、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、前立腺肥大、膀胱腫瘍または前立腺がん等がある。また、尿失禁には切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁あるいは複合型尿失禁等がある。

【0003】

現在、頻尿または尿失禁の治療には、抗コリン薬を主とした排尿筋の収縮を減弱させる薬物が用いられる。しかしながら、抗コリン薬は排尿に必要な排尿筋の収縮をも抑制してしまうため、残尿量の増加が問題となっている。また、副作用として口渴がある。

【0004】

プロスタグランдин (P G) E₂は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等の多彩な生理的、薬理的機能を有していることが知られている。

【0005】

近年の研究によれば、P G E₂受容体には、それぞれ生理的あるいは薬理的に異なる役割を担うサブタイプが存在することが分かってきた。現時点では

ているサブタイプは、大別して4種類あり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている [Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995)]。

【0006】

これらのサブタイプのうち、EP₁受容体は、発痛、発熱、利尿に関与していることが知られている。EP₃受容体は、末梢神経の情報伝達、中枢における発熱反応の制御、脳内ニューロンに発現して記憶の形成、血管の新生、腎尿細管に発現し原尿の再吸収、子宮収縮作用、ACTH産生、血小板凝集に関与していることが知られている。

【0007】

しかし、現在のところEP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物、およびEP₃受容体に対して拮抗作用を有する化合物が用いられる具体的な疾患は確立されていないし、疾患治療に対しそれらを組合せて用いること、またそれらを組合せて用いる具体的な疾患も確立されていない。

【0008】

EP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物として、例えば、WO98/27053号明細書に記載された化合物（特許文献1参照）、EP878465号明細書に記載された化合物（特許文献2参照）、またはWO02/72564号明細書に記載された化合物（特許文献3参照）が知られている。また、WO03/43655号明細書は、頻尿の治療剤に関して開示している（特許文献4参照）。

【0009】

【特許文献1】

国際公開第98/27053号パンフレット

【特許文献2】

欧州特許出願公開第878465号明細書

【特許文献3】

国際公開第02/72564号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第03/43655号パンフレット

E P 3 受容体に対して拮抗作用を有する化合物として、例えば、WO 02/16311号明細書に記載された化合物（特許文献5参照）、WO 02/20462号明細書に記載された化合物（特許文献6参照）、またはWO 03/16254号明細書に記載された化合物（特許文献7参照）が、E P 3 および/またはE P 4 受容体に対して拮抗作用を有する化合物として知られている。また、WO 01/62708号明細書に記載された化合物は、E P 4 受容体に対して拮抗作用を有する旨の記載がされている。

【0010】

【特許文献5】

国際公開第02/16311号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第02/20462号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第03/16254号パンフレット

【特許文献8】

国際公開第01/62708号パンフレット

【0011】

【発明の解決しようとする課題】

原因が多様である尿路疾患の治療は一様でなく、現在用いられている薬剤は充分に満足できるものではなかったり、副作用等の問題があった。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、効果が強くかつ副作用のない新規な尿路疾患治療剤を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、意外にもE P 1 アゴニストおよびE P 3 アゴニストを組み合わせてなる医薬が、目的を達成することを見出し本発明を完成した。

【0013】

【発明の開示】

本発明は

- (1) EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせてなる尿路疾患の予防および／または治療剤、
- (2) 尿路疾患が蓄尿障害である上記(1)に記載の剤、
- (3) 蓄尿障害が尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁である上記(2)に記載の剤。
- (4) 尿失禁が切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁または複合型尿失禁である上記(3)に記載の剤。
- (5) 蓄尿能改善剤である上記(1)に記載の剤、
- (6) 膀胱コンプライアンス改善剤である上記(1)に記載の剤、
- (7) 排尿筋過緊張改善剤である上記(1)に記載の剤、
- (8) 低用量のEP₁アンタゴニストおよび低用量のEP₃アンタゴニストを用いることを特徴とする上記(1)に記載の剤、
- (9) EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を含有してなる尿路疾患の予防および／または治療剤に関する。

【0014】

本発明に用いられるEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストは、それぞれEP₁拮抗作用、またはEP₃拮抗作用を有するものならどのような化合物でもよく、既知のEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストだけではなく、新規に見出されるEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストをすべて包含する。

【0015】

本発明に用いられるEP₁アンタゴニストとしては、例えば、以下に示す化合物が用いられる。

- (1) WO98/27053号明細書に記載された化合物、(2) EP878465号明細書に記載された化合物、(3) WO02/72564号明細書に記載された化合物、(4) WO97/00863号明細書に記載された化合物、(5) WO97/00864号明細書に記載された化合物、(6) EP480641号明細書に記載された化合物、(7) EP534667号明細書に記載された化合物、(8) WO96/03380号明細書に記載された化合物、(9) WO

96/06822号明細書に記載された化合物、(10) WO96/11902号明細書に記載された化合物、(11) EP752421号明細書に記載された化合物、(12) US5504077号明細書に記載された化合物、(13) EP694546号明細書に記載された化合物、(14) US5441950号明細書に記載された化合物、(15) US5420270号明細書に記載された化合物、(16) US5354747号明細書に記載された化合物、(17) US5354746号明細書に記載された化合物、(18) US5324722号明細書に記載された化合物、(19) US5304644号明細書に記載された化合物、(20) US5281590号明細書に記載された化合物、(21) WO93/13082号明細書に記載された化合物、(22) EP539977号明細書に記載された化合物、(23) WO93/07132号明細書に記載された化合物、(24) EP512400号明細書に記載された化合物、(25) EP512399号明細書に記載された化合物、(26) EP218077号明細書に記載された化合物、(27) EP193822号明細書に記載された化合物、(28) WO92/19617号明細書に記載された化合物、(29) US4132847号明細書に記載された化合物、(30) EP300676号明細書に記載された化合物、(31) US4775680号明細書に記載された化合物、(32) EP160408号明細書に記載された化合物、(33) WO99/47479号明細書に記載された化合物中のEP₁アンタゴニスト、(34) WO00/20371号明細書に記載された化合物中のEP₁アンタゴニスト、(35) WO01/19814号明細書に記載された化合物中のEP₁アンタゴニスト、(36) WO01/19819号明細書に記載された化合物中のEP₁アンタゴニスト、および(37) WO03/33470号明細書に記載された化合物。

【0016】

本発明に用いられる具体的なEP₁アンタゴニストとしては、前記(1)～(37)の各明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が挙げられる。

【0017】

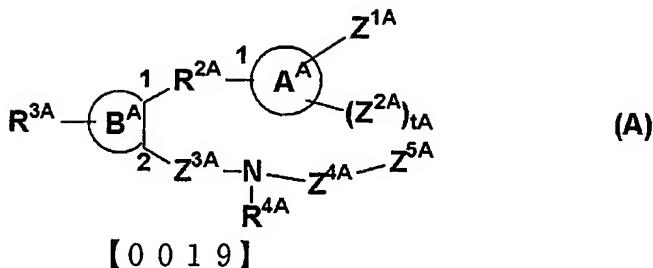
本発明においてEP₁アンタゴニストとしては、好ましくは以下に示す化合物

が用いられる。

(1) WO 98/27053号明細書に記載された、一般式 (A)

【0018】

【化17】



(式中、

【0020】

【化18】

A^A

【0021】

および

【0022】

【化19】

B^A

【0023】

は、それぞれ独立して、C5～15の炭素環、または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環を表わし、

Z^{1A}は、-COR^{1A}、-C_{1～4}アルキレン-COR^{1A}、-CH=CH-COR^{1A}、-C≡C-COR^{1A}、-O-C_{1～3}アルキレン-COR^{1A} (

各式中、R^{1A}は、水酸基、C_{1～4}アルコキシまたは式NR_{6A}R_{7A} (式中、R^{6A}およびR^{7A}は独立して水素原子またはC_{1～4}アルキルを表わす。)

で示される基を表わす。) で示される基、または-C_{1～5}アルキレン-OHを表わし、Z^{2A}は、水素原子、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、ニトロ

、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式CO
R¹A (式中、R¹Aは、前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、
Z³Aは、単結合またはC¹～4アルキレンを表わし、Z⁴Aは、SO₂または
COを表わし、Z⁵Aは、(1)C¹～8アルキル、C²～8アルケニル、C²～
8アルキニル、(2)フェニル、C³～7シクロアルキル、1個または2個の酸素
、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、(3)フェニルまたはC³～7
シクロアルキルで置換されたC¹～4アルキル、C²～4アルケニルまたはC²
～4アルキニル (上記(2)および(3)中のフェニル、C³～7シクロアルキル、1
個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5
個のR⁵A基 (複数のR⁵Aは独立して水素原子、C¹～6アルキル、C¹～6
アルコキシ、C¹～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、
トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。)で置換されてもよい。)を表わ
し、R²Aは、CONR⁸A、NR⁸ACO、CONR⁸A-C¹～4アルキレン、
C¹～4アルキレン-CONR⁸A、NR⁸ACO-C¹～4アルキレン、
C¹～4アルキレン-NR⁸ACO、C¹～3アルキレン-CONR⁸A-C¹
～3アルキレン、C¹～3アルキレン-NR⁸ACO-C¹～3アルキレン (各
式中、R⁸Aは、水素原子またはC¹～4アルキルを表わす。)、O、S、NZ
6A (式中、Z⁶Aは、水素原子またはC¹～4アルキルを表わす。)、Z⁷A
-C¹～4アルキレン、C¹～4アルキレン-Z⁷A、C¹～3アルキレン-
Z⁷A-C¹～3アルキレン (式中、Z⁷Aは、O、SまたはNZ⁶A (式中Z
6Aは前記と同じ意味を表わす。)を表わす。)で示される基、CO、CO-C
1～4アルキレン、C¹～4アルキレン-CO、C¹～3アルキレン-CO-C
1～3アルキレン、C²～4アルキレン、C²～4アルケニレン、またはC²～
4アルキニレンを表わし、
R³Aは、水素原子、C¹～6アルキル、C¹～6アルコキシ、C¹～6アルキ
ルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸
基またはヒドロキシメチルを表わし、R⁴Aは、(1)水素原子、(2)C¹～8アル
キル、C²～8アルケニル、C²～8アルキニル、(3)1個または2個のCOO
Z⁸A、CONZ⁹AZ¹⁰A、OZ⁸A基 (各基中、Z⁸A、Z⁹A、Z¹⁰

Aは独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)、C1～4アルコキシ-C1～4アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC1～6アルキル、(4)C3～7シクロアルキル、(5)フェニルまたはC3～7シクロアルキルで置換されたC1～4アルキル、C2～4アルケニルまたはC2～4アルキニル(上記(4)および(5)中のフェニル、C3～7シクロアルキルは、1～5個のR5A基(R5Aは前記と同じ意味を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、nAおよびtAはそれぞれ独立して、1～4の整数を表わす。ただし、(1)R2AおよびZ3Aは、それぞれ

【0024】

【化20】

B^A

【0025】

の1位および2位しか結合せず、(2)

【0026】

【化21】

A^A

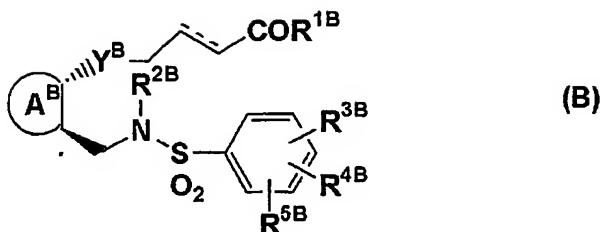
【0027】

がベンゼン環を表わし、かつ(Z2A)tAがCOR1Aを表わさない時、Z1Aはベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。)で示される化合物またはその塩。

(2) EP878465号明細書に記載された、一般式(B)

【0028】

【化22】

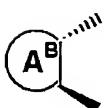


【0029】

(式中、

【0030】

【化23】

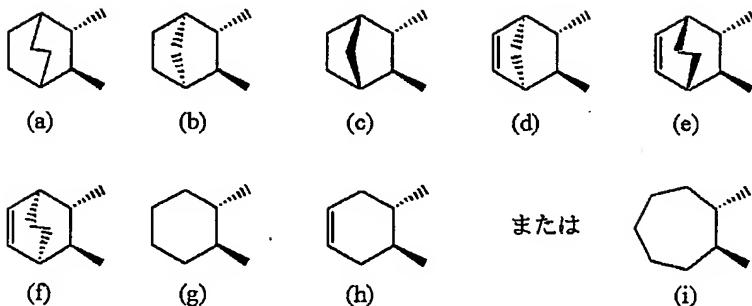


【0031】

は、式

【0032】

【化24】



【0033】

で示される基を表わし、R^{1B}はヒドロキシ、C^{1～4}のアルコキシ基または一般式NR^{6B}R^{7B}（式中、R^{6B}およびR^{7B}は各々独立して、水素原子またはC^{1～4}のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、R^{2B}は水素原子またはC^{1～4}のアルキル基を表わし、R^{3B}およびR^{4B}はC^{1～4}のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、R^{5B}は水素原子、C^{1～4}のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、Y

Bはシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号

【0034】

【化25】

【0035】

は、単結合または二重結合を表わす。ただし、

【0036】

【化26】

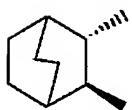


【0037】

が式

【0038】

【化27】



【0039】

を表わし、R¹BがヒドロキシまたはC1～4アルコキシ基を表わし、R²Bが水素原子を表わし、YBがシス-ビニレンを表わし、記号

【0040】

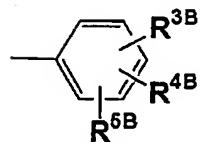
【化28】

【0041】

が単結合を表わすとき、

【0042】

【化29】

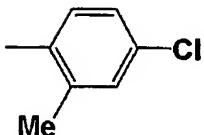


【0043】

は

【0044】

【化30】



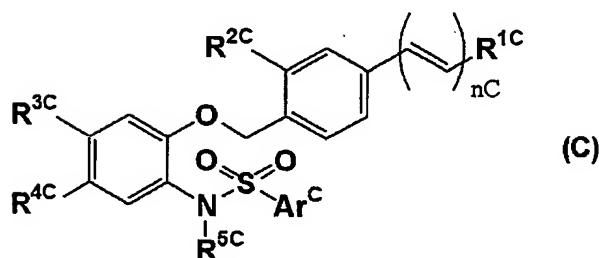
【0045】

を表わさない。) で示される化合物またはその塩。

(3) WO02/72564号明細書に記載された、一般式 (C)

【0046】

【化31】



【0047】

(式中、R^{1C}はCOOH、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、CH₂OHまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、R^{2C}は水素、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、R^{3C}およびR^{4C}は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素の組み合わせを表わすか、またはR^{3C}およびR^{4C}が結合している炭素原子と一緒にになって、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、R^{5C}はイソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、Ar^Cはメチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは5-メチル-2-フリルを表わし、nCは0または1を表わすが、R^{1C}が5-テトラ

ゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。) で示された化合物、そのアルキルエステルまたはその塩。

【0048】

具体的には、前記(1)～(3)の明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が用いられる。特に好ましくは、

4-[2-(N-イソブチル-2-フランスルフォニルアミノ)-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸、

6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル]-5Z-ヘキセン酸、

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、

4-[2-[N-イソブロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]安息香酸、

4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、

4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、

4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸、

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、

4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸、

4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸、

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、
3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸、
4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸、
3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸、
4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、
3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸
3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸、
4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸、
4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、
4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸、
3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸、
4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、
3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、
4-[4,5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、

3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、

3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-プロペニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、

4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ]フェノキシメチル]安息香酸、

4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-プロペニル)アミノ]フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、

4-[2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、

4-[6-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

3-メチル-4-[6-[N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸またはその塩、特にそのナトリウム塩が挙げられる。

【0049】

一方、本発明に用いられるEP3アンタゴニストとしては、例えば、以下に示す化合物が用いられる。

(38) WO01/62708号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(39) WO02/16311号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(40) WO02/20462号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(41) WO03/16254号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(42) WO99/47479号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(43) WO00/20371号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、(44) WO01/19814号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト、および(45) WO01/19819号明細書に記載された化合物中のEP3アンタゴニスト。

【0050】

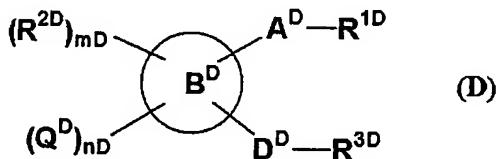
本発明に用いられる具体的なEP3アンタゴニストとしては、前記(38)～(45)の各明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が挙げられる。

【0051】

EP3アンタゴニストとして、好ましくはWO03/16254号明細書に記載された、一般式(D)

【0052】

【化32】



【0053】

(式中、R^{1D}は-COOH、-COOR^{4D}、-CH₂OH、-CONR^{5D}SO₂R^{6D}、-CONR^{7D}R^{8D}、-CH₂NR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂NR^{9D}COR^{10D}、-CH₂NR^{9D}CONR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂SO₂NR^{9D}COR^{10D}、-CH₂OCONR^{5D}SO₂R^{6D}、テトラゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-チオン、1, 2, 4-チアジアゾール-5-オン、1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、または1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-2-オンを表わし、

R^{4D}はC1～6アルキルまたは-(C1～4アルキレン)-R^{11D}、

R^{11D}は水酸基、C1～4アルコキシ、-COOH、C1～4アルコキシカルボニル、または-CONR^{7D}R^{8D}を表わし、

R^{5D}は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、

R^{6D}は、(i)C1～6アルキル、

(ii)1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、

(iii)1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環

の複素環によって置換されているC 1～6アルキル、C 2～6アルケニルまたはC 2～6アルキニルを表わし、

R 7D およびR 8D はそれぞれ独立して、(i)水素原子、

(ii)C 1～6アルキル、

(iii)水酸基、

(iv)-COR 17D、

(v)1～5個のR 12D 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または

(vi)1～5個のR 12D 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC 1～4アルキルを表わし、

R 9D は水素原子またはC 1～6アルキルを表わし、

R 10D は、(i)水素原子

(ii)C 1～6アルキル、

(iii)1～5個のR 12D 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または

(iv)1～5個のR 12D 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC 1～6アルキル、C 2～6アルケニルまたはC 2～6アルキニルを表わし、

R 12D は、(a)C 1～6アルキル、(b)C 1～6アルコキシ、(c)C 1～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)CF₃、(f)シアノ、(g)ニトロ、(h)水酸基、(i)-COOR 13D、(j)-NHCOR 13D、(k)-SO₂R 14D、(l)-NR 15D R 16D、(m)C 1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換のC 3～7の単環炭素環、(n)C 1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の3～7員の単環複素環、または(o)水酸基、-COOR 13D、-NHCOR 13D、-SO₂R 14D、あるいは-NR 1

5 D R 1 6 D によって置換されている C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 1 3 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 フェニル、 フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、

R 1 4 D は C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 1 5 D および R 1 6 D はそれぞれ独立して、 水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 フェニル、 フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、

R 1 7 D は C 1 ~ 4 アルキルまたはフェニルを表わし、

A D は、 (i) 単結合、

(ii) C 1 ~ 6 アルキレン、

(iii) C 2 ~ 6 アルケニレン、

(iv) C 2 ~ 6 アルキニレン、

(v) -O- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(vi) -S- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(vii) -NR 2 0 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(viii) -CONR 2 1 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(ix) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -O- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(x) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -S- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xi) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -NR 2 0 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xii) - (C 1 ~ 3 アルキレン) -CONR 2 1 D- (C 1 ~ 3 アルキレン) 、

(xiii) -Cyc 1 D、

(xiv) - (C 1 ~ 4 アルキレン) -Cyc 1 D、 または

(xv) -Cyc 1 D- (C 1 ~ 4 アルキレン) を表わし、

A D 中のアルキレン、 アルケニレン、 アルキニレンは以下 (a) ~ (i) の置換基から選ばれる基 1 ~ 6 個によって置換されていてもよく：

(a) C 1 ~ 6 アルキル、 (b) C 1 ~ 6 アルコキシ、 (c) ハロゲン原子、 (d) CHF₂、 (e) CF₃、 (f) OCHF₂、 (g) OC₂F₃、 (h) 水酸基、 (i) ヒドロキシ (C 1 ~ 4) アルキル、

R 2 0 D は水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル、 -SO₂ (C 1 ~ 4) アルキル、 または C 2 ~ 5 アシルを表わし、

$R^{21}D$ は水素原子または $C1 \sim 4$ アルキルを表わし、
 $Cyc1D$ は $C1 \sim 6$ アルキル、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アルキルチオ、
 $C2 \sim 6$ アルケニル、 $C2 \sim 6$ アルキニル、 ハロゲン原子、 CHF_2 、 CF_3 、
 ニトロおよびシアノから選ばれる基 $1 \sim 4$ 個によって置換されているか、あるいは
 無置換の $C3 \sim 7$ の単環炭素環、 または $3 \sim 7$ 頁の単環複素環を表わし、
 BD 環は $C3 \sim 12$ の単環あるいは二環の炭素環、 または $3 \sim 12$ 頁の単環ある
 いは二環の複素環を表わし、
 R^{2D} は $C1 \sim 6$ アルキル、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、 $C1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C2$
 ~ 6 アルケニル、 $C2 \sim 6$ アルキニル、 ハロゲン原子、 CHF_2 、 CF_3 、 ニト
 ロ、 シアノ、 フェニルまたはオキソを表わし、
 mD は 0、 1 または 2 を表わし、
 $-D-R^{3D}$ が $-AD-R^{1D}$ に対して BD 環にオルト位で結合する場合は、 n
 D は 1 または 2 を表わし、
 $-D-R^{3D}$ が $-AD-R^{1D}$ に対して BD 環にオルト位以外の位置で結合する
 場合は、 nD は 0、 1 または 2 を表わし、
 QD は (1). (i) - ($C1 \sim 4$ アルキレン、 $C2 \sim 4$ アルケニレンまたは $C2 \sim$
 4 アルキニレン) - $Cyc2D$ 、
 (ii) - ($C1 \sim 4$ アルキレン) - $ZD-Cyc3D$ 、
 (iii) - $NR^{24}DR^{25}D$ 、 - $S(O)pR^{26}D$ 、 シアノ、 - $NR^{23}DC$
 $OR^{27}D$ 、 - $NR^{23}DSO_2R^{28}D$ 、 および - $NR^{23}DCONR^{24}D$
 $R^{25}D$ から選ばれる基によって置換されている $C1 \sim 4$ アルキル、
 (iv) $C1 \sim 4$ アルコキシ ($C1 \sim 4$) アルコキシ、 - $NR^{23}DCOR^{27}D$ 、
 $-COR^{28}D$ 、 - $OSO_2R^{28}D$ 、 - $NR^{23}DSO_2R^{28}D$ 、 および -
 $NR^{23}DCONR^{24}DR^{25}D$ から選ばれる基、
 (v) $1 \sim 5$ 個の $R^{30}D$ で置換されており、 かつそのうち 1 個の $R^{30}D$ は必ず
 環の 1 位以外の位置に置換している $C3 \sim 7$ の単環炭素環、 または $3 \sim 6$ 頁の単
 環複素環、
 (vi) $1 \sim 5$ 個の $R^{30}D$ で置換されているかあるいは無置換の $C8 \sim 15$ の単環
 、 二環あるいは三環の炭素環、 または $7 \sim 15$ 頁の単環、 二環あるいは三環の複

素環、

(vii) $-T^D-Cyc5D$ 、

(viii) $-LD-Cyc6-1D$ 、 $-LD-(C3\sim6\text{シクロアルキル})$ 、 $-LD-CH_2-(C3\sim6\text{シクロアルキル})$ 、 $-LD-(C2\sim4\text{アルキレン})-Cyc6-2D$ 、および $-LD-(C1\sim4\text{アルキレン})qD-Cyc6-3D$ から選ばれる基（基中、C3～6シクロアルキルは1～5個のR30Dによって置換されているあるいは無置換である。）、

(2) (i) フェノキシ、

(ii) ベンジルオキシ、

(iii) ヒドロキシ (C1～4) アルキル、

(iv) C1～4アルコキシ (C1～4) アルキル、または

(v) $-(C1\sim4\text{アルキレン})-O-$ ベンジル、または

(3) (i) C2～6アルケニル、

(ii) C2～6アルキニル、

(iii) 1～3個のハロゲン原子によって置換されているC1～6アルキル、

(iv) シアノ、

(v) ニトロ、

(vi) $-NR33DR34D$ 、

(vii) $-CONR33DR34D$ 、

(viii) $-S(O)pD-(C1\sim4\text{アルキニル})$ 、

(ix) $-S(O)pD-CHF_2$ 、

(x) $-S(O)pD-NR33DR34D$ 、

(xi) $-O-(C3\sim6\text{アルキニル})$ 、

(xii) $-O-CHF_2$ 、または

(xiii) C3～7シクロアルキルを表わし、

R22Dは水素原子、C1～4アルキル、 $-SO_2-(C1\sim4\text{アルキル})$ またはC2～5アシルを表わし、

R23Dは水素原子、C1～4アルキル、フェニルまたはフェニル (C1～4) アルキルを表わし、

R 24D および R 25D はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル、C y c 4D または (C 1～4 アルキレン) - C y c 4D を表わし、

R 26D は C 1～4 アルキルまたは C y c 4D を表わし、

R 27D は水素原子、C 1～4 アルキル、-OR 29D または C y c 4D を表わし、

R 28D は C 1～4 アルキル、C y c 4D または - (C 1～4 アルキレン) - C y c 4D を表わし、

R 29D は水素原子、C 1～4 アルキル、C y c 4D または (C 1～4 アルキレン) - C y c 4D を表わし、

R 30D は C 1～8 アルキル、C 1～8 アルコキシ、C 1～8 アルキルチオ、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、CHF₂、OCHF₂、SCHF₂、水酸基、シアノ、ニトロ、-NR₃₁DR₃₂D、-CONR₃₁DR₃₂D、ホルミル、C 2～5 アシル、ヒドロキシ (C 1～4) アルキル、C 1～4 アルコキシ (C 1～4) アルキル、C 1～4 アルキルチオ (C 1～4) アルキル、-(C 1～4 アルキレン) -CONR₃₁DR₃₂D、-SO₂ (C 1～4) アルキル、-NR₂₃DCO- (C 1～4) アルキル、-NR₂₃DSO₂- (C 1～4) アルキル、ベンゾイル、オキソ、C 3～7 の単環炭素環、3～7 員の単環複素環、-(C 1～4 アルキレン) -NR₃₁DR₃₂D、-MD- (C 3～7 の単環炭素環) または -MD- (3～7 員の単環複素環) を表わし、

R 30D 中の C 3～7 の単環炭素環および 3～7 員の単環複素環は、1～5 個の以下の (a)～(l) に示す基によって置換されていてもよい：

(a) C 1～6 アルキル、(b) C 2～6 アルケニル、(c) C 2～6 アルキニル、(d) C 1～6 アルコキシ、(e) C 1～6 アルキルチオ、(f) ハロゲン原子、(g) CHF₂、(h) CF₃、(i) ニトロ、(j) シアノ、(k) 水酸基、(l) アミノ；

MD は -O-、-S-、C 1～4 アルキレン、-O- (C 1～4 アルキレン) -、-S- (C 1～4 アルキレン) -、-(C 1～4 アルキレン) -O-、または -(C 1～4 アルキレン) -S- を表わし、

R 31D および R 32D はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキルを表わし、

Cyc2Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

ZDは-O-、-S (O)_pD-、-NR₂2D-、-NR₂3DCO-、-NR₂3DSO₂-、-NR₂2D- (C₁～4アルキレン)-、-S (O)_pD- (C₁～4アルキレン)-、-O- (C₂～4アルキレン)-、-NR₂3DCO- (C₁～4アルキレン)、または-NR₂3DSO₂- (C₁～4アルキレン)を表わし、

pDは0、1または2を表わし、

Cyc3Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

Cyc4Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二環の複素環を表わし、

TDは-O-、-NR₂2D-、-O- (C₁～4アルキレン)-、-S (O)_pD- (C₁～4アルキレン)-、または-NR₂2D- (C₁～4アルキレン)-を表わし、

Cyc5Dは1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換の3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

qDは0または1を表わし、

LDは-O-または-NR₂3D-を表わし、

Cyc6-1Dは、必ず1個以上のR₃0Dで置換されているフェニルまたはベンジルを表わし、

Cyc6-2Dは、1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₃～6の単環炭素環を表わし、

Cyc6-3Dは、1～5個のR₃0Dによって置換されているかあるいは無置換のC₇～15の単環、二環または三環式炭素環を表わし、

R₃3DおよびR₃4Dはそれぞれ独立して、水素原子、C₁～4アルキル、フ

エニルまたはベンジルを表わすか、あるいは

NR 3 3 D R 3 4 Dとして1個の窒素原子、またはその他に窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい3～6員の单環複素環を表わし、

D Dは、(1) 炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子1または2員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～4個のR 4 0 Dで置換されていてもよく、

(2) 炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子3～6員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～12個のR 4 0 Dで置換されていてもよく、さらにR 3 Dが結合している同じ原子に置換しているR 4 0 Dは、R 3 Dの置換基であるR 4 2 Dと一緒にになって、- (CH₂)_y D - (基中、y Dは1～4を表わす。) を形成しても構わない、または

(3) 炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子7～10員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～20個のR 4 0 Dで置換されていてもよく、さらにR 3 Dが結合している同じ原子に置換しているR 4 0 Dは、R 3 Dの置換基であるR 4 2 Dと一緒にになって、- (CH₂)_y D - を形成してもよい、

R 4 0 Dは、(a) C 1～8アルキル、(b) C 2～8アルケニル、(c) C 2～8アルキニル、(d) オキソ、(e) ハロゲン原子、(f) CF₃、(g) 水酸基、(h) C 1～6アルコキシ、(i) C 2～6アルケニルオキシ、(j) C 2～6アルキニルオキシ、(k) OCF₃、(l) -S (O) _p D - (C 1～6) アルキル、(m) -S (O) _p D - (C 2～6) アルケニル、(n) -S (O) _p D - (C 2～6) アルキニル、(o) C 2～5アシル、(p) Cy c 9 D、(q) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、(r) ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、水酸基、シアノ、C 1～4アルコキシ、-S (O) _p D - (C 1～6) アルキル、Cy c 9 D、およびC 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシから選ばれる基1または2個で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニルを表わすか、あるいは

2個のR⁴0Dはそれらが結合している連結鎖の原子と一緒にになって、C₃～15単環、二環あるいは三環の炭素環またはO、S、SO₂、およびNから選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、また該炭素環および複素環はC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₂～5アシル、SO₂ (C₁～4アルキル)、フェニル、およびフェニル (C₁～4) アルキルから選ばれる基1～3個で置換されていてもよい、

Cyc₉Dは1～5個のR⁴1Dで置換されているかあるいは無置換のC₃～6の単環炭素環、または3～6員の単環複素環を表わし、

R⁴1DはC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルコキシ (C₁～4) アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、水酸基、シアノ、ホルミル、C₂～5アシル、-SO₂- (C₁～4) アルキル、-NR₂3DCO- (C₁～4) アルキル、ベンゾイルまたはオキソを表わし、

R³Dは、(1) C₁～6アルキル、または

(2) 1～5個のR⁴2Dで置換されているかあるいは無置換のC₃～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

R⁴2Dは、(a) C₁～6アルキル、(b) C₁～6アルコキシ、(c) C₁～6アルキルチオ、(d) ハロゲン原子、(e) シアノ、(f) CF₃、(g) CHF₂、(h) OCF₃、(i) OCHF₂、(j) SCF₃、(k) -NR₄3DR₄4D、(l) -SO₂R₄5D、(m) -NR₄6DCOR₄7D、(n) 水酸基、(o) オキソ、(p) C₁～4アルコキシ (C₁～4) アルキル、(q) Cyc₁₀D、(r) C₁～6アルキレン-Cyc₁₀D、(s) -CO-Cyc₁₀D、(t) -WD-Cyc₁₀D、(u) - (C₁～6アルキレン) -WD-Cyc₁₀D、(v) -WD- (C₁～6アルキレン) -Cyc₁₀D、または(w) - (C₁～6アルキレン) -WD- (C₁～6アルキレン) -Cyc₁₀Dを表わし、

R⁴3DおよびR⁴4Dはそれぞれ独立して、水素原子またはC₁～4アルキルを表わし、

R⁴5DはC₁～4アルキルを表わし、

R 4 6 D は水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 4 7 D は水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

C y c 1 0 D は以下の (a) ~ (j) に示す置換基から選ばれる 1 ~ 5 個の基で置換されていているか、あるいは無置換の C 3 ~ 1 2 の単環もしくは二環の炭素環、または 3 ~ 1 2 員の単環もしくは二環の複素環を表わし：

(a) C 1 ~ 4 アルキル、(b) C 2 ~ 5 アシル、(c) C 1 ~ 4 アルコキシ、(d) ハロゲン原子、(e) 水酸基、(f) ニトロ、(g) シアノ、(h) アミン、(i) C F 3 、(j) O C F 3 、

W D は -O- 、 -S (O) p D - または -N R 4 8 D - を表わし、

R 4 8 D は水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わす。) で示される化合物中の E P 3 アンタゴニストまたはその塩が用いられる。

【0054】

より好ましくは、 WO 03 / 16254 号明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が用いられる。

[塩]

本発明において塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0055】

酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸

塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0056】

また、本発明に用いる化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0057】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせによると、蓄尿障害、具体的には膀胱の蓄尿能の異常、膀胱コンプライアンスの低下、排尿筋の過緊張、膀胱知覚過敏を改善することができる。つまり、本発明によると蓄尿能の改善、つまり蓄尿量を増加させることができ、膀胱コンプライアンスの改善や排尿筋の過緊張度の改善ができる、さらに膀胱知覚の正常化に効果があるので、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿失禁の予防および／または治療に有効であると考えられる。

【0058】

またその効果は、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、具体的にはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストを併用すること、もしくはそれらを同一製剤中に含めて用いることで現れる。さらに、EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一化合物、つまりEP₁およびEP₃に対してアンタゴニスト作用を有する1化合物であっても構わない。EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストを併用もしくは同一製剤中に含めて用いる場合、EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストの重量比は特に限定されない。

【0059】

さらにその効果は、低用量、つまり単独投与では充分な効果が見られなかった量のEP₁アンタゴニストと、低用量、つまり単独投与では充分な効果が見られなかった量のEP₃アンタゴニストを組合せても現れる。このような事実は容易に予測できない。

【0060】

【本発明に用いられる化合物の製造方法】

本発明に用いられるEP₁アンタゴニストは、前記した(1)～(37)の各

明細書に記載の方法により製造することができる。また、本発明に用いられるEP₃アンタゴニストは、前記した(38)～(45)の各明細書に記載の方法により製造することができる。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認されている。

[医薬品への適用]

EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有する。さらに、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および/または治療に有効である。

【0061】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、さらに

1) その予防および/または治療効果の補完および/または増強、

2) その動態・吸収改善、投与量の低減、

および/または

3) その副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0062】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と、他の薬剤の併用剤は1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしく

はEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を後に投与してもよい。さらに、本発明が組合せの場合は、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストのうち、いずれか一方を先に投与し、他の薬剤を投与した後に、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストのうちの残りを投与してもよい。また、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

【0063】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿失禁に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、 α_1 アゴニスト、 α_1 アンタゴニスト、GABAアゴニスト、抗利尿薬、抗男性ホルモン、黄体ホルモン、NK₁アンタゴニスト、 β_3 アゴニスト、P₂Xアンタゴニスト、カリウムチャネルオープナー、LPA、カプサイシン（レシニフェラトキシン）、ムスカリン（M₁、M₃）アンタゴニスト、5-HT再取込み阻害剤、5-HT_{1A}アンタゴニスト、AChアンタゴニスト、Caチャネルアンタゴニストなどが挙げられる。

【0064】

抗コリン剤としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、K-112166-04、ON-0-8025、ダリフェナシン、YM-905などが挙げられる。

【0065】

ムスカリン拮抗剤としては、例えば、YM905、ON-8025などが挙げられる。

【0066】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と、他の薬剤

の重量比は特に限定されない。

【0067】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

【0068】

また、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0069】

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物、またはそれらと他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0070】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき1mgから1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0071】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0072】

EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せ、EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物、またはEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組合せもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例え

ば、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が挙げられる。

【0073】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0074】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0075】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてよい。

【0076】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチ

レングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0077】

非経口投与のための外用剤としては、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【0078】

非経口投与のためその他の剤形としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0079】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0080】

実施例1：PGE₂膀胱内灌流液時の排尿機能の改善効果

[カテーテルの留置]

雌性SD-IGS系ラット（9週齢前後）をペントバルビタールナトリウム（40mg/kg、i.p.）で麻酔した。下腹部正中切開後、膀胱の頂部を切開した。生理食塩液で満たした膀胱内圧測定用カテーテルを頂部孔より膀胱内に挿入した。カテーテルの他端は、背部皮下で固定した。ビクシリンS500（明治製薬；10mg力値/0.1mL蒸留水/ラット）を、殿部の筋肉内に注入し、6日間以上飼育してからシストメトリーに供した。

[シストメトリーの準備]

カテーテルを留置して6日間以上飼育したラットをエーテルで麻酔し、総頸静脈内に生理食塩液を満たした薬物投与用カテーテルを留置し、他端を背部より導出した。膀胱カテーテルの先端は三方活栓を介して圧トランスデューサーに接続し、ひずみ圧力用アンプ・レコーダーを用いて膀胱内圧を記録した。三方活栓の他端は、インフュージョンポンプに装着した膀胱内注入用シリンジに接続し、もう一端は生理食塩液を満たした延長チューブと接続し、残尿の排出に使用した。処置を施したラットを麻酔から覚めるまで静置した。

[実験方法]

処置を施したラットの膀胱内を、 $60 \mu\text{m}\text{o}\text{l/L}$ のプロスタグラジンE₂を含む生理食塩液（エタノール終濃度0.1%溶液）で、 2.85mL/h の速度で3時間灌流した後、2回の有効膀胱容量の変化率が20%以内であることを確認してから、被験薬を静脈カテーテルから投与した。

【0081】

投与前後における有効膀胱容量、膀胱コンプライアンスのパラメーターを読み取り、投与前値に対する百分率で示した。

【0082】

被験薬には、EP₁アンタゴニストとしては、 3mg/kg の3-メチル-4-[(6-[[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩[化合物(1)：WO02/72564号に記載の化合物]を、EP₃アンタゴニストとしては 1mg/kg のN-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドナトリウム塩[化合物(2)：WO03/16254号に記載のN-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドのナトリウム塩]を用い、これらをそれぞれ単独あるいは同時に投与した。

【0083】

その結果、化合物（1）および化合物（2）を併用することによって、それぞれ単独投与による効果比べて、膀胱容量および膀胱コンプライアンスに対する改善効果を増強した。

【0084】

実施例2：PGE₂誘発の摘出排尿筋収縮に対する抑制効果

雄性SD-IGS系ラットをペントバルビタール（50mg/kg、i.p.）で麻酔し、頸動脈を切断して放血致死させる。腹部を切開して膀胱を摘出後、混合ガス（95%酸素、5%二酸化炭素）を飽和した氷冷Krebs緩衝液に浸し、膀胱体部を縦方向に切断した短冊状の標本を作製する。作製した膀胱標本は混合ガスで通気したKrebs緩衝液（37℃、5mL）中に約1gの負荷で懸垂する。

【0085】

標本の張力は、等尺性トランスデューサー（UFER UM-203）およびアンプ（UFER AP-5）を装備したマグヌス装置システム（いわしや岸本医科産業）を用い、データ収集システム（NR-1000、キーエンス）を介してコンピューター上に記録する。

【0086】

標本を懸垂して1時間以上経過した後、塩化カリウム（終濃度100mmol/L）を添加し、最大収縮反応を観察する。

【0087】

PGE₂（0.3nmol/L～30μmol/L）を累積的に添加し、被験薬処置前のPGE₂の反応を測定する。Krebs緩衝液で洗浄した後、被験薬を処置し、10分後にPGE₂を累積的に添加し、被験薬処置後のPGE₂の反応を測定する。

【0088】

各濃度のPGE₂添加による張力変化を読み取り、薬物処置前のPGE₂の最大反応に対する百分率で判定する。

【0089】

被験薬には、EP₁アンタゴニストとしては、3-メチル-4-[6-[N-

イソブチル- N -〔4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル〕アミノ〕インダン-5-イルオキシメチル〕桂皮酸〔化合物(3)：WO02/72564号に記載の化合物〕を、EP3アンタゴニストとしては、3-(2-(((1R)-3-メチル-1-(3,5-ジメチルフェニル)ブチル)カルバモイル)-4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)フェニル)プロパン酸〔化合物(4)：WO03/16254号に記載の化合物〕を用い、これらをそれぞれ単独であるいは同時に投与する。

【0090】

その結果、化合物(3)および化合物(4)を併用することによって、PGE₂による排尿筋収縮作用を有意に抑制する。本実験から、化合物(3)および化合物(4)の併用によって、排尿筋の過剰な収縮が改善されることが示される。

【0091】

【発明の効果】

本発明のEP1アンタゴニストおよびEP3アンタゴニストの組合せは、蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有し、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および/または治療に有効である。

【製剤例】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤100万錠を得た。

・3-メチル-4-[6-[N-イソブチル- N -(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩 7.5kg
・N-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドナトリウム塩 2.5kg
・カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤) 2kg
・ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) 1kg

・微結晶セルロース 87 k g

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5m l ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100万本を得た。

・3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩 15 k g

・N-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドナトリウム塩 5 k g

・マンニトール 2 k g

・蒸留水 5 k l

【図面の簡単な説明】

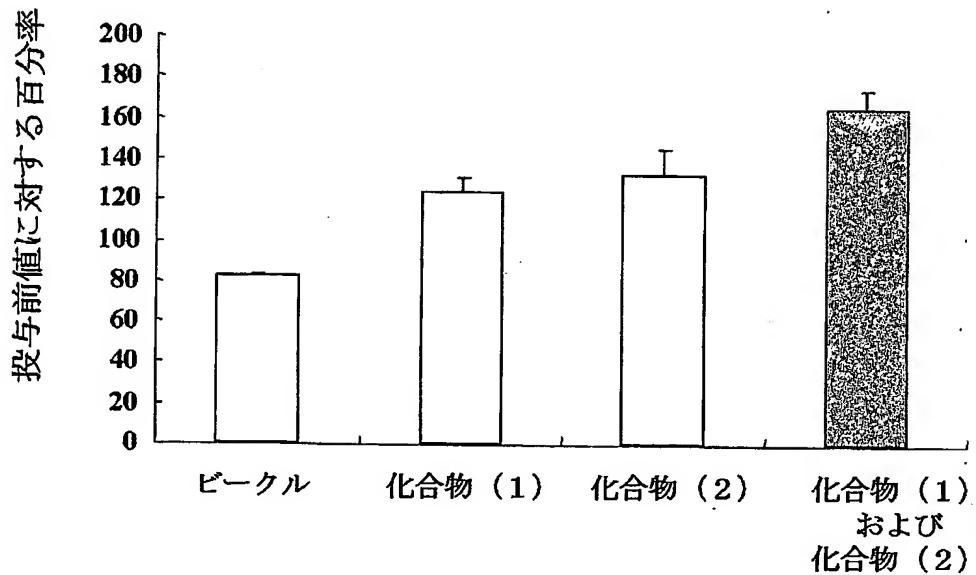
【図1】 3mg/kgの化合物(1)と、1mg/kgの化合物(2)をそれぞれ単独投与あるいは同時投与による有効膀胱容量の被験薬投与前値に対する百分率を表わす。

【図2】 3mg/kgの化合物(1)と、1mg/kgの化合物(2)をそれぞれ単独投与あるいは同時投与による膀胱コンプライアンスの被験薬投与前値に対する百分率を表わす。

【書類名】 図面

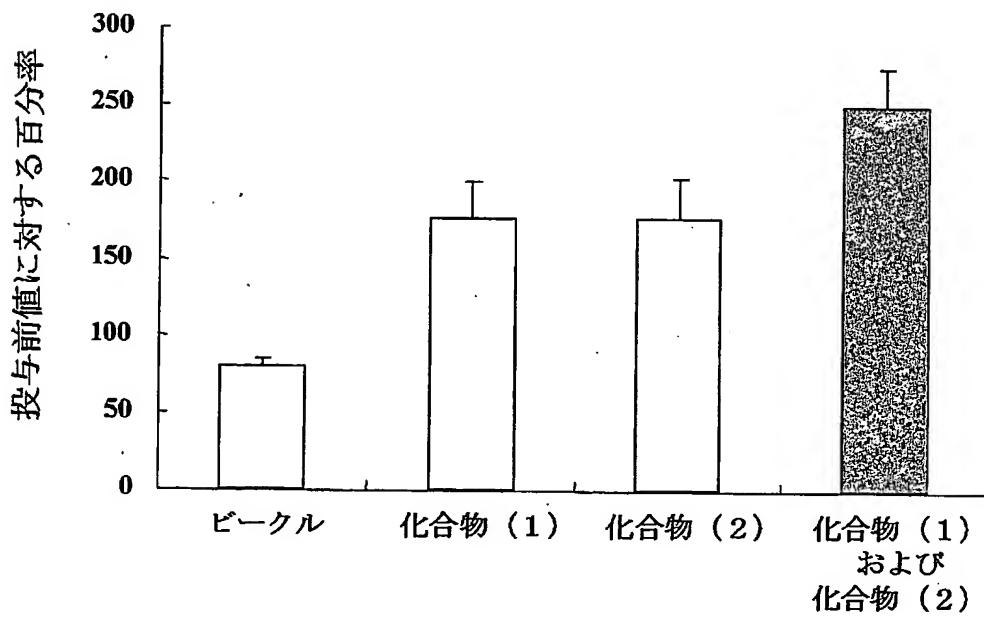
【図1】

有効膀胱容量



【図2】

膀胱コンプライアンス



特願2003-185168

ページ： 2/E

出証特2004-3055889

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 プロスタグランдин E₂受容体のうち、E P₁に対して拮抗作用を有する化合物、およびE P₃に対して拮抗作用を有する化合物を組み合わせてなる尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および／または治療剤。

【効果】 E P₁アンタゴニストおよびE P₃アンタゴニストの組合せは、蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有し、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および／または治療に有効である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-185168
受付番号	50301079060
書類名	特許願
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成15年 6月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月27日
-------	-------------

特願 2003-185168

出願人履歴情報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名 小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.